

**EVALUASI KEPATUHAN DAN RESPON MUAL MUNTAH PENGGUNAAN ANTIEMETIK
PADA PASIEN KANKER PAYUDARA YANG MENJALANI KEMOTERAPI
DI RSUD PROF. DR. MARGONO SOEKARJO**

**EVALUATION OF ADHERENCE AND NAUSEA VOMITTING RESPONSE OF ANTIEMETIC
USE IN BREAST CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY
AT PROF. DR. MARGONO SOEKARJO HOSPITAL**

Wahyu Utaminingrum^{1,2}, Lukman Hakim², Budi Raharjo³

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jl. Raya Dukuhwaluh, PO BOX 202, Purwokerto 53182

²Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada
Sekip Utara Yogyakarta 55281

³Instalasi Farmasi RSUD Prof. DR. Margono Soekarjo
Jl. Dr. Gumbreg No 1, Berkoh, Purwokerto 53146
Email: ajoe_orchid@yahoo.com (Wahyu Utaminingrum)

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan salah satu kanker dengan insidensi terbanyak, terutama pada wanita. Perkembangan terapi banyak dilakukan untuk meningkatkan *survival* dan prognosis pasien kanker payudara. Variasi pilihan terapi kanker payudara diberikan dengan mempertimbangkan banyak faktor, meliputi usia, status menopausal, komorbid, stadium kanker, faktor biologis dan riwayat kemoterapi. Optimasi kualitas hidup selama terapi merupakan hal yang sangat penting. *Chemotherapy Induced Nausea Vomitting* (CINV) merupakan efek samping yang sering terjadi dan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien kanker yang melakukan kemoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk Mengetahui respon mual muntah, kepatuhan pasien terhadap obat anti mual muntah yang diberikan dan hubungan antara kepatuhan penggunaan anti mual muntah dan respon mual muntah pasien kanker payudara di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo terhadap obat anti mual muntah. Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilakukan dengan rancangan studi deskriptif dan analitik melalui penelusuran data secara prospektif terhadap pasien kanker payudara di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo. Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa Respon mual muntah merupakan respon terbanyak yang ditimbulkan oleh pemberian agen kemoterapi baik pada fase *acute emesis* (80%) dan *delayed emesis* (90%). Sebanyak 79% pasien patuh terhadap regimen antiemetik yang diberikan. Tidak ada hubungan antara kepatuhan penggunaan antiemetik dan respon mual muntah pada pasien kanker payudara di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo.

Kata kunci: kanker payudara, CINV, respon mual muntah, kepatuhan.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the cancers with the highest incidence, especially in women. The development of therapy has been implemented to improve the survival and prognosis of

breast cancer patients. Breast cancer treatment is given by considering many factors, including age, menopausal status, comorbidities, stage of cancer, biological factors and history of chemotherapy. Optimization of quality of life during treatment is very important. Chemotherapy Induced Nausea vomiting (CINV) is a common side effect and can affect the quality of life of cancer patients. The aims of this study are to know response of nausea vomiting, patients adherence, relationship between adherence and response of nausea vomiting. This study is an observational study conducted by descriptive and analytic study design in Prof. Dr. Margono Soekarjo hospital. The results of this study are the nausea and vomiting response are the most in the acute emesis phase (80%) and delayed emesis (90%). A total of 79% were adherent to antiemetics therapy. There is no relationship between adherence and the response of nausea vomiting in Prof. Dr. Margono Soekarjo hospital.

Key words: *breast cancer, chemotherapy induced nausea and vomiting, antiemetics response, adherence.*

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu kanker dengan insidensi terbanyak, terutama pada wanita. Perkembangan terapi banyak dilakukan untuk meningkatkan *survival* dan prognosis pasien kanker payudara. Variasi pilihan terapi kanker payudara diberikan dengan mempertimbangkan banyak faktor, meliputi usia, status menopausal, komorbid, stadium kanker, faktor biologis dan riwayat kemoterapi (Chan dan Yeo, 2011).

Pada pasien kanker payudara, sebagian besar pasien menerima regimen kemoterapi yang terdiri dari kombinasi anthracycline dan cyclophosphamide yang beresiko 30-90% menimbulkan mual muntah tanpa pemberian antiemetik. Kegagalan untuk mengontrol kejadian CINV dapat menyebabkan resiko penurunan kualitas hidup pasien, memperlama waktu perawatan di rumah sakit dan menambah beban biaya. Ketidapatuhan pasien terhadap regimen antiemetik berpengaruh terhadap respon mual muntah, dan kejadian tersebut memiliki prevalensi tinggi pada pasien kanker payudara. Banyak pasien mengabaikan *delayed* antiemetik. Mereka tidak menyadari bahwa regimen

antiemetik diberikan untuk mencegah kejadian CINV (Chan dkk., 2012).

Di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo banyak ditemukan pasien mengalami mual muntah pada saat menjalani kemoterapi. Hal tersebut diperkirakan dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dalam menjalani program kemoterapinya. Ketidapatuhan pasien dapat berakibat pada tindakan pasien untuk tidak melanjutkan terapi tersebut sehingga dapat menyebabkan meningkatnya biaya pengobatan yang dikeluarkan oleh negara karena sebagian besar merupakan pasien JAMKESMAS dan ASKES.

Penelitian ini bertujuan untuk Mengetahui respon mual muntah, kepatuhan pasien terhadap obat anti mual muntah yang diberikan dan mengetahui hubungan antara kepatuhan penggunaan anti mual muntah dan respon mual muntah pasien kanker payudara di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo terhadap obat anti mual muntah.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilakukan dengan rancangan studi deskriptif dan

analitik melalui penelusuran data secara prospektif terhadap pasien kanker payudara di ruang perawatan bougenville RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo. Penelitian dilakukan sejak Desember 2012 sampai dengan Maret 2013 dengan melakukan wawancara terhadap pasien dan atau keluarga pasien dan penelusuran rekam medik.

Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan sebanyak 80 orang pasien (80 %) mengalami mual muntah pada fase *acute emesis* dan 90 orang (90%) mengalami mual muntah pada fase *delayed emesis*. Menurut Chan, *et al* (2012) hubungan antara kejadian CINV

akut dengan *delayed* CINV belum diketahui secara pasti, tetapi kontrol yang baik terhadap CINV akut dapat meminimalisasi perkembangan *delayed* CINV menjadi lebih buruk. Valle, *et al* (2006) dalam penelitiannya juga menyatakan bahwa kejadian mual muntah akut tidak bisa menjadi prediktor terjadinya *delayed emesis*, tetapi pasien yang menjalani program kemoterapi yang mengalami mual muntah akut memiliki resiko mengalami *delayed emesis* sebanyak 33 %. Respon mual muntah pasien kanker payudara yang melakukan kemoterapi di ruang perawatan bougenville RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo ditunjukkan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Respon mual muntah pasien kanker payudara yang melakukan kemoterapi di ruang perawatan bougenville RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo

Respon Mual Muntah		Jumlah	Persentase (%)
<i>Acute emesis</i>	Tidak mual muntah	20	20
	Mual muntah	80	80
<i>Delayed emesis</i>	Tidak mual muntah	10	10
	Mual muntah	90	90

Regimen kemoterapi kanker payudara yang diberikan untuk pasien dalam penelitian ini adalah cyclophosphamide 500-600 mg/m², doxorubicin 50-60 mg/m² dan 5-fluorouracil 500-600 mg/m² yang diberikan secara intravena. Menurut

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (2012), kombinasi agen kemoterapi cyclophosphamide dan doxorubicin termasuk dalam kriteria *high emetic risk* yang berpotensi menimbulkan efek

samping mual muntah pada lebih dari 90 % pasien.

Pertimbangan pemilihan regimen antiemetik yang digunakan untuk mengatasi CINV salah satunya adalah potensi emetogenik dari agen kemoterapi yang digunakan (Grunberg, 2004). Menurut *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology* (2012), kombinasi agen kemoterapi cyclophosphamide dan doxorubicin termasuk dalam kriteria *high emetic risk*. Antiemetik yang direkomendasikan untuk agen kemoterapi yang termasuk kriteria *high emetic risk* adalah, dolasetron 100 mg PO atau granisetron 2 mg PO atau ondansetron 16-24 mg PO palonosetron 0,25 mg IV pada hari pertama sebelum kemoterapi dan dexamethasone 12 mg PO atau IV pada hari pertama, dilanjutkan 8 mg PO pada hari ke 2-4 dan aprepitant 125 mg PO pada hari pertama, dilanjutkan 80 mg PO pada hari ke 2-3. Dapat ditambahkan lorazepam 0,5-2 mg PO atau IV dan atau H2 reseptor bloker atau proton pump inhibitor.

Di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, *Acute antiemetic* diberikan secara intravena oleh perawat yang menangani sebelum pemberian agen

kemoterapi. Regimen antiemetik yang diberikan untuk pasien yang akan melakukan siklus pertama kemoterapi yaitu dexamethason injeksi 5 mg (1 ampul), ondansetron injeksi 8 mg (1 ampul) dan ranitidin injeksi 50 mg (1 ampul). Regimen antiemetik yang diberikan untuk pasien yang akan melakukan kemoterapi siklus ke 2 hingga ke 6 yaitu ondansetron injeksi 8 mg (1 ampul) dan ranitidin injeksi 50 mg (1 ampul).

Delayed antiemetic yang diberikan kepada pasien berupa sediaan oral untuk dibawa pulang dan dikonsumsi mulai hari ke 2 hingga hari ke 5 pasca pemberian agen kemoterapi. Antiemetik yang diberikan berupa metoklopramid tablet 10 mg atau ondansetron tablet 8 mg atau kombinasi metoklopramid tablet 10 mg dan ranitidin tablet 150 mg.

Tiga pasien mendapatkan terapi *delayed antiemetic* berupa ranitidin tablet 150 mg dengan aturan pakai 3 × 1 tablet sebelum makan, tetapi tidak dimasukkan ke dalam tabulasi karena ranitidin bukan merupakan antiemetik. Ranitidin adalah obat golongan histamin 2 reseptor bloker yang bekerja menghambat reseptor histamin 2

sehingga dapat menghambat sekresi asam lambung.

Tabel 2. Regimen antiemetik yang diberikan pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi di ruang perawatan bougenville RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo

Regimen antiemetik				Jumlah	Persentase (%)
	Nama Obat	Jalur Pemberian	Aturan Pakai		
<i>Acute antiemetics</i>	Dexamethasone injeksi 5 mg + Ondansetron injeksi 8 mg + Ranitidin injeksi 50 mg	Intravena	Masing-masing 1 ampul	53	53
	Ondansetron injeksi 8 mg + Ranitidin injeksi 50 mg	Intravena	Masing-masing 1 ampul	47	47
<i>Delayed antiemetics</i>	Metoklopramid tablet 10 mg	Oral	3 × 1 tablet sebelum makan	87	89,69
	Ondansetron tablet 8 mg	Oral	3 × 1 tablet sebelum makan	8	8,25
	Metoklopramid tablet 10 mg + Ranitidin tablet 150 mg	Oral	3 × 1 tablet sebelum makan	2	2,06

Kortikosteroid efektif digunakan sebagai profilaksis CINV. Dalam hal ini kortikosteroid yang digunakan adalah *dexamethason* atau *methylprednisolon*. Mekanisme yang mendasari efek tersebut masih belum diketahui secara pasti, tetapi pada beberapa penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa *methylprednisolon* dapat menurunkan pelepasan 5-HT. Kortikosteroid di rekomendasikan untuk digunakan secara kombinasi dengan antagonis 5-HT₃ dan antagonis reseptor neurokinin-1 untuk mengatasi CINV pada agen kemoterapi

high emetogenic risk dan *moderate emetogenic risk* (Grunberg, 2004).

Antagonis reseptor dopamin-2 seperti metoklopramid dapat digunakan, karena diduga dopamin ikut berperan dalam proses terjadinya CINV. Tetapi obat ini diketahui memiliki indeks terapi sempit, resiko kejadian efek samping besar dan efikasi rendah. Efikasinya dapat meningkat seiring dengan peningkatan dosis. Metoklopramid direkomendasikan untuk profilaksis CINV pada agen kemoterapi *low emetogenic risk* atau sebagai *rescue therapy* pada *breakthrough emesis* (Hesketh, 2008).

Di dalam *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology* (2012), golongan H2 bloker seperti ranitidin di rekomendasikan sebagai terapi tambahan untuk pencegahan mual muntah akibat pemberian agen kemoterapi *high, moderate, low* dan *minimal emetogenic risk*. Berdasarkan mekanisme aksi terjadinya CINV yang melibatkan neurotransmitter serotonin dan neurokinin-1, terapi yang di rekomendasikan untuk mengatasi mual muntah akibat pemberian agen kemoterapi adalah golongan antagonis

5-HT3 dan antagonis reseptor neurokinin-1 (Hesketh, 2008).

Regimen antiemetik yang digunakan untuk pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi di ruang perawatan bougenville RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo tidak sesuai dengan rekomendasi *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology* (2012). Dexamethason hanya diberikan sebagai *acute antiemetic* pada pasien yang akan menjalani kemoterapi siklus pertama dengan dosis 5 mg. Metoklopramid dan ranitidin digunakan sebagai terapi utama untuk mengatasi *delayed emetics*.

Tabel 3. Tabel karakteristik pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi di ruang perawatan bougenville RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo

Karakteristik Pasien		Jumlah	Persentase (%)
Usia	31-40 tahun	20	20
	41-50 tahun	54	54
	51-60 tahun	26	26
Riwayat <i>Morning Sickness</i>	Tidak pernah hamil	4	4
	Tidak	38	38
	Ya	52	52
	Lupa	6	6
Riwayat <i>Motion Sickness</i>	Ya	27	27
	Tidak	73	73
Riwayat CINV	Baru pertama kemoterapi	49	49
	Tidak mual muntah	7	7
	Mual muntah	44	44

Usia pasien, riwayat *morning sickness*, riwayat *motion sickness* dan pengalaman terhadap kejadian CINV pada siklus sebelumnya dapat

memperbesar resiko pasien untuk mengalami CINV. Menurut Chan and Yeo (2011), pasien yang menjalani kemoterapi pada usia kurang dari 50

tahun memiliki faktor risiko mengalami efek samping mual muntah yang lebih besar dibandingkan pada pasien yang berusia lebih dari 50 tahun. Hal tersebut dikuatkan oleh Turnheim, 2003 yang menyatakan bahwa usia dapat berhubungan dengan penurunan respon dan jumlah reseptor obat yang akan mempengaruhi efek obat. Pada usia lanjut, terjadi penurunan jumlah neuron dan reseptor yang berperan dalam proses terjadinya CINV, sehingga pada usia lanjut memiliki risiko mengalami mual muntah lebih kecil. Booth dkk. (2007) menyatakan bahwa pasien yang mengalami *morning sickness* pada saat kehamilan dan pasien yang memiliki riwayat *motion sickness* memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami CINV. Pengalaman CINV sebelumnya dapat menimbulkan persepsi mual muntah pada pasien (Jordan dkk., 2007).

Berdasarkan informasi dari pasien yang mengalami mual muntah setelah menjalani program kemoterapi,

mereka mengalami kesulitan makan dan tidak bisa menjalankan aktivitas sehari-harinya dengan baik. CINV dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien kemoterapi karena setelah menjalani kemoterapi pasien tidak bisa makan, kesulitan menjalankan aktivitas rumah tangga dan aktivitas sehari-hari lainnya. Pengalaman kejadian CINV dapat menyebabkan pasien berhenti menjalani program kemoterapi, sehingga kontrol terhadap CINV merupakan komponen penting untuk menjaga kualitas hidup pasien (Lindley dkk., 1992).

Kepatuhan pasien kanker payudara diukur berdasarkan perilaku pasien mengkonsumsi antiemetik tepat dosis, frekuensi dan waktu pemberian. Metode wawancara dilakukan untuk mengetahui kepatuhan pasien terhadap regimen antiemetik yang diberikan. Perhitungan sisa obat digunakan juga sebagai parameter. Kepatuhan pasien terhadap regimen antiemetik ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Kepatuhan pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi terhadap regimen *delayed antiemetics*

Kepatuhan terhadap antiemetik	Jumlah	Persentase (%)
Patuh	79	79
Tidak patuh	21	21

Berdasarkan penelitian, diperoleh hasil bahwa 79 orang (79%) pasien patuh dan 21 orang (21%) pasien tidak patuh. Melalui wawancara lebih lanjut dengan pasien yang tidak patuh terhadap regimen antiemetik, didapatkan informasi bahwa bosan minum obat karena tetap mual muntah walaupun sudah minum obat, tidak memahami arti pentingnya obat sehingga pasien merasa tidak membutuhkan terapi mual muntah, tidak memahami aturan pakai obat yang

tercantum pada etiket mengenai frekuensi minum obat, waktu minum obat dan hanya mengkonsumsi obat bila mual seperti informasi yang tercantum dalam etiket.

Berdasarkan hasil penelitian, 73 orang (92,41%) pasien yang patuh dan 18 orang (85,71%) pasien yang tidak patuh terhadap regimen *delayed antiemetic* mengalami mual muntah. Hubungan antara kepatuhan penggunaan antiemetik dan respon mual muntah disajikan dalam Tabel 5.

Tabel 5. Hubungan antara kepatuhan penggunaan antiemetik dan respon mual muntah pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi di ruang perawatan bougenville RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo

	Tidak Mual Muntah (%)	Mual Muntah (%)	Nilai <i>p</i> *
Patuh (n = 79)	6 (7,59)	73 (92,41)	0,211
Tidak patuh (n = 21)	3 (14,29)	18 (85,71)	

Keterangan : * *fisher's exact test*

Variabel bebas dan variabel tergantung yang diperoleh dalam penelitian ini merupakan variabel kategorik, sehingga untuk mencari hubungan antara kepatuhan penggunaan *delayed antiemetics* dan respon mual muntah pada fase *delayed emetic*, dilakukan analisis statistik dengan *chi-square test* dengan menggunakan program SPSS. Analisis statistik menggunakan *chi-square test*

menunjukkan bahwa terdapat 25% nilai *expected* yang kurang dari 5, sehingga digunakan *fisher's exact test*. Hasil uji *fisher's exact test* menunjukkan nilai signifikansi (*p*) 0,211. Oleh karena nilai $p > 0,05$ maka dapat diketahui bahwa tidak ada hubungan antara kepatuhan penggunaan antiemetik dengan respon mual muntah.

Data yang diperoleh dalam penelitian ini menunjukkan bahwa

kepatuhan pasien terhadap regimen antiemetik tidak memperbaiki respon mual muntah pada kelompok pasien patuh maupun tidak patuh. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian Chan dkk. (2012) yang menyatakan bahwa kepatuhan pasien terhadap *delayed antiemetics* yang diberikan dapat memperbaiki respon mual muntah walaupun tidak berbeda secara signifikan. Kondisi tersebut dapat terjadi karena CINV merupakan proses yang dipengaruhi oleh banyak faktor dan berbeda-beda pada setiap individu.

Terapi antiemetik yang digunakan dalam masing-masing penelitian berbeda. Dalam penelitian ini, antiemetik yang digunakan untuk *delayed emetic* adalah metoklopramid atau ondansetron atau kombinasi metoklopramid dan ranitidin. Penelitian Chan dkk. (2012) menggunakan kombinasi granisetron dan *dexamethasone* atau aprepitant dan *dexamethasone*. Kombinasi terapi tersebut sesuai dengan rekomendasi antiemetik yang diberikan oleh *National Comprehensive Cancer Network* (2012).

Kesimpulan

Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa respon mual

muntah merupakan respon terbanyak yang ditimbulkan oleh pemberian agen kemoterapi baik pada fase *acute emesis* (80%) dan *delayed emesis* (90%). Sebanyak 79% pasien patuh terhadap regimen antiemetik yang diberikan. Tidak ada hubungan antara kepatuhan penggunaan antiemetik dan respon mual muntah pada pasien kanker payudara di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo.

Daftar Pustaka

- Booth, C.M., *et al*, Clemons, M., Dranitsaris, G., Joy, A., Young, S., Callaghan, W., Trudeau, M. dan Petrella, T., 2007. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: a prospective observational study. *The Journal of Supportive Oncology*, 5:374–380.
- Chan, A., Low, X.H., Yap, K.Y., 2012. Assessment of the relationship between adherence with antiemetic drug therapy and control of nausea and vomiting in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 18: 385-394.
- Chan, V.T. dan Yeo, W., 2011. Antiemetic therapy options for chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patient. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 3:151-160.

- Grunberg, S.M., 2004. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: prevention, detection and treatment-how are we doing? *The Journal of Supportive Oncology*, 2:1-12.
- Hesketh, P.J., 2008. Drug therapy chemotherapy-induced nausea and vomiting, *New England Journal Medicine*, 358:2482-2494.
- Jordan, K., Sippel, C., Schmoll, H.J., 2007. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting: past, present and future recommendations. *The Oncologist*, 12:1143-1150.
- Lindley, C.M., Hirsch, J.D., O'Neill, C.V., Transeu, M.C., Gilbert, C.S. dan Osterhaus, J.T., 1992. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Quality of Life Research*, 1:331-340.
- National Comprehensive Cancer Network, 2012. *NCCN clinical practice guidelines in oncology antiemesis*, Version 1.
- Turnheim, K., 2003. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology*, 38:843-853.
- Valle, A.E., Wisniewski, T., Vadillo, J.I., Burke, T.A., Corona, R.M., 2006. Incidence of chemotherapy induced nausea and vomiting in mexican healthcare provider predictions versus observed. *Current Medical Research and Opinion*, 22:2403-2410.
- World Health Organization, 2003. *Adherence to long term therapy : Evidence for Action*. Switzerland: WHO.

